

武蔵野大学学術機関リポジトリ Musashino University Academic Institutional Repository

医薬品開発における製剤中の有効成分の結晶形評価

著者	寺田 浩人
学位名	博士（薬科学）
学位授与機関	武蔵野大学
学位授与年度	2019年度
学位授与番号	32680甲第52号
URL	http://id.nii.ac.jp/1419/00001144/

2019 年度 博士（薬科学）学位論文

医薬品開発における
製剤中の有効成分の結晶形評価

武蔵野大学大学院 薬科学研究科

製剤学研究室

寺田 浩人

目次

略語および用語の説明	2
1 緒言	
1.1 後発医薬品開発を取り巻く情勢	3
1.2 医薬品固形製剤における非晶質	6
1.3 固形製剤の結晶形評価	7
2 研究背景	
2.1 分光分析による結晶形評価	9
2.2 モデル薬物の選択	11
第1章 透過ラマン分光法による製剤中の微量非晶質コハク酸ソリフェナシンの定量	
1-1 Research Objective	12
1-2 Materials & Methods	14
1-3 Results and Discussion	20
1-4 Conclusion	30
第2章 アジルサルタン錠の圧縮圧力に起因する分解生成物増加の抑制	
2-1 Research Objective	31
2-2 Materials & Methods	32
2-3 Results and Discussion	35
2-4 Conclusion	41
3 総括	42
4 参考文献	44
謝辞	51

略語および用語の説明

AG : Authorized Generic (オーソライズドジェネリック)

CTD : Common Technical Document, 日米 EU 共通で医薬品の承認申請のために作成する国際共通化資料

API : Active Pharmaceutical Ingredient, 医薬品有効成分, 原薬

ライフサイクルマネジメント : Life Cycle Manegement, 医薬品分野において、適応症の拡大や剤形の追加、用法・用量の改善によって製品価値を高め、製品の寿命を伸ばす。適応症を拡大させることは、特許期間の延長にも繋がるため、ジェネリック対策としても有効である。医薬品を長期間有効活用するために改良等続けることをいう。

BA : Bioavailability, 生物学的利用能

ICH : International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 医薬品規制調和国際会議

PXRD : Powder X-ray Diffraction, 粉末 X 線回折

NIRS : Near Infra-red Spectroscopy, 近赤外分光分析

PAT : Process Analytical Technology, プロセス分析技術

BRS : Backscattering Raman Spectroscopy, 後方散乱ラマン分光分析

TRS : Transmission Raman Spectroscopy, 透過ラマン分光分析

SLFS : Solifenacin Succinate, コハク酸ソリフェナシン

AZS : Azilsartan, アジルサルタン

外部検証 : External Validation, 妥当性確認

交差検証 : Cross Validation, クロスバリデーション, モデル精度を検証する手法の一つ

PLSR : Partial Least Squares Regression, 部分最小二乗回帰分析

RMSE : Root Mean Square Error, 二乗平均平方根誤差

1. 緒言

1.1. 後発医薬品開発を取り巻く情勢

21 世紀に入り、日本国内の後発医薬品（ジェネリック医薬品）を取り巻く環境は目まぐるしく変化している。政府は増大する医療保険財政の改善のため、2007 年に『後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム』（<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1015-1.html>）を策定し、それまで欧米と比較してきわめて低かった後発医薬品のシェア増加に数値目標を掲げて取り組んできた。さらに、2013 年には『後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ』（<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr.html>）を策定し、後発医薬品の数量シェアを 2018 年 3 月末までに 60%以上にすることを目標として取り組んできた。こうした社会情勢の追い風を受けて、後発医薬品企業各社はこの 10 年着実に売り上げを伸ばしてきた。しかしながら、今後は同様の成長を続けていくことは非常に困難であると考えられており、後発医薬品企業は岐路に立たされている。その要因として挙げられるのが、『薬価制度改革』、『オーソライズドジェネリックの増加』そして『承認審査の厳格化』である。

薬価制度改革は、医療保険財政改善のための国の施策の一つであり、後発医薬品の使用促進とともに進められてきた。図 1 に示すように、後発医薬品の使用促進が始まった 2007 年度には、先発医薬品薬価の 7 割であった新規後発医薬品の薬価が、2016 年度には多くの場合、先発医薬品薬価の 4 割まで引き下げられており、定期的な薬価改定と相まって、企業は収益を確保するために、いかにして『低コストで高品質な医薬品を安定供給』、するか対応を迫られている。

オーソライズドジェネリック (Authorized Generic; AG) とは、先発医薬品を製造販売する企業から特許権の許諾を受け、販売される後発医薬品のことである。特許満了後に発売される従来の後発医薬品に先駆けて発売することが可能であり、実質、先発医薬品と同製剤である安心感も手伝って市場形成しやすいことが AG の最大のメリットである。当初、AG は先発医薬品メーカーと資本関係のある後発医薬品メーカーが発売する形であったが、近年では資本関係とは関係なく、先発医薬品メーカーと交渉の上、AG を販売する専門企業が席卷している(図 2)。

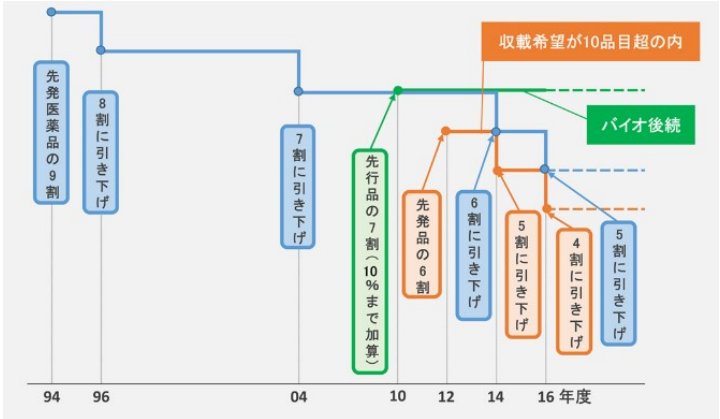


図 1. 新規後発医薬品の薬価算定ルールの変遷

(Answer news 2016/02/29 より引用 <https://answers.ten-navi.com/pharmanews/6156/>)

AG		先発品	
品名	社名	品名	社名
フェキソフェナジン「SANIK」	日医工	アレグラ	サノフィ
バルサルタン「サンド」	サンド	ディオバン	ノバルティス
カンデサルタン「あすか」	あすか	プロブレス	武田テバ
モンテルカスト「KM」	キョーリンリメディオ	キプレス シングレア	杏林 MSD
オルメサルタン「DSEP」	第一三共エスファ	オルメテック	第一三共
テルミサルタン「DSEP」	第一三共エスファ	ミカルデリス	日本BI アステラス
ロスバスタチン「DSEP」	第一三共エスファ	クレストール	アストラゼネカ 塩野義
ジエノゲスト「モチダ」	持田製薬販売	ディナゲスト	持田

図 2. 国内で販売中の主な AG

(Answer news 2018/03/26 より引用 <https://answers.ten-navi.com/pharmanews/13989/>)

承認審査においては、2017 年度より後発医薬品の承認申請において、国際共通化資料 (Common Technical Document ; CTD) による申請が義務化され、製剤設計についても詳細なデータ提出が求められるようになった。特に照会対応において、製剤中の原薬 (Active Pharmaceutical Ingredient ; API) の結晶転移が、製造工程中あるいは安定性試験中に生じていないか回答を求められる機会が多くなっている。このことは、API の結晶多形が医薬品の有効性や安全性はもとより、安定供給の面でも影響を及ぼす可能性があるためと考えられる。

この「安定供給に影響を及ぼす場合」というのは、先発医薬品企業が医薬品を長期間有効活用する、いわゆるライフサイクルマネジメント (Life cycle management ; LCM) の一環で、API の一種以上の結晶形が特許権利化されている場合である。医薬品原料としての API そのものの結晶形が権利化されている場合には、該当しない結晶形の API を用いることで特許回避することが可能である。しかしながら、製剤中に含まれる API の結晶形が特許権利化されている場合、たとえ原料として特許非抵触の API を用いても、製造工程中あるいは保管中に結晶転移が生じ、一部でも権利主張されている結晶形の API が生じると、特許抵触となる可能性がある。製剤が特許抵触していると、特許権者の訴えで販売差し止めとなり、安定供給に支障がでる可能性がある。そのため、当局としては承認申請審査の段階で特許抵触の可能性について、より詳細な情報提供を求めることは当然と考えられる。

このような潮流の中、企業に所属する製剤研究者には、様々な状況に対応することが求められており、処方設計だけではなく、分析評価技術にも注力する必要がある。その中でも主薬含有量の低い製剤中に含まれる原薬の結晶形評価技術の研究開発は、喫緊の課題の一つである。

1.2. 医薬品固形製剤における非晶質

医薬品固形製剤において、API の結晶多形は医薬品の有効性および安全性を担保するうえで最も重要な要因の一つであり、製剤設計を行ううえでも、常に留意すべき項目である [1] ~ [6]。結晶多形の中でも、分子が規則正しく存在している結晶状態とは異なり、非晶質 (amorphous) は分子がランダムに存在する状態であるため、熱力学的には非平衡な準安定形である。

この性質を利用して、難溶性薬物の製剤設計においては、有効成分の生物学的利用能 (Bioavailability; BA) を改善する目的で非晶質の API を用いる、あるいは製剤工程中で API を非晶質化し薬物の溶解性および吸収性を向上する手法が用いられる [7] ~ [11]。

しかしながら、前述したように非晶質状態は準安定であるために保存中に再結晶が生じることがある。その場合、生じた結晶を核に製剤中の API の結晶化が進行し、非晶質化により向上していた溶解性や吸収性が低下するため、製剤の有効性が失われることになる。そのため、非晶質製剤の設計においては、非晶質の API がわずかでも再結晶しない処方設計が必須である。

一方、結晶形の API を用いた通常の製剤においては、非晶質の混入、あるいは製剤工程における一部 API の非晶質化が、製剤の安全性に影響を及ぼすことがある。これは、非晶質がしばしば化学的に不安定で保存期間中に分解生成物 (不純物) を生じるためである [10] [12] ~ [17]。医薬品の不純物は、承認申請における『規格および試験方法』で管理されており、HPLC 法を用いた純度試験が一般的である。その管理値としては、製剤ごとに公定書に定められている場合以外は、ICH ガイドライン Q3B の『新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン』 (<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0043.html>) に

よって規定されており、有効成分の 1 日最大投与量により上下するが、おおむね 0.5%以下で管理することが望まれる。そのため、製剤中にわずかでも非晶質の API が含まれると保存中に製剤の不純物が管理値を超え安全性を保証できない可能性がある。

このように製剤中の API の結晶多形、とりわけ非晶質に関しては、非晶質 API の一部が結晶化、あるいは結晶 API の一部が非晶質化のいずれの場合においても、製剤の有効性及び安定性に影響を及ぼす可能性がある。そのため、製剤中の API の結晶多形を高精度で評価可能な分析評価方法の開発が望まれる。

1.3. 固形製剤中の結晶形評価

固形製剤中の有効成分の結晶形を評価することは、高品質の医薬品を開発し実用化するうえで非常に重要なことである。しかしながら、製剤中の API の結晶形を正確に評価することは非常に困難である。その最大の理由は、固形製剤は不均一系であり、かつ結晶形という固体状態を評価するには、実質的に非破壊で評価する必要があるためである。

API の結晶多形を評価する方法としては、粉末 X 線回折法 (Powder X-ray diffraction ; PXRD) が最も一般的である。PXRD は API 単独の結晶多形に対して非常に高い特異性を有する。しかしながら、製剤中に固形製剤でしばしば配合される糖類や無機塩のような結晶性強い添加剤が存在するとそれぞれの成分に由来する回折ピークが重なり、API 由来の回折ピークの帰属が困難となる。第 17 改正日本薬局方に『粉末 X 線回折測定法』では、相の同定がしばしば困難、あるいは不可能な場合として、(i) 結晶化していない物質、あるいは非晶質物質、(ii) 同定すべき成分が質量分率で少量 (通例、10%未満) と記載されているように、主薬含有量が低い製剤中の結晶形の評価、とりわけ非晶質の評価は困難である。

そのため、製剤中の結晶多形の評価には、赤外分光法、近赤外分光法、テラヘルツ分光法およびラマン分光法といった分光分析法が用いられる。それぞれの分光分析法の特徴を表 1 に示した [31]。これらの分光分析法のうち、特に近赤外分光法 (Near infra-red spectroscopy ; NIRS) やラマン分光法はサンプル前処理を必要とせず非破壊特性を有することから、製剤中の有効成分の結晶形評価に適した測定方法であるといえる。また、これらの分光分析法は、その特性 (前処理不要,非破壊)を活用して、製剤分野ではプロセス分析技術 (Process analytical technology ; PAT) で用いられており [18] ~ [30]、製剤中の薬物含量や水分量、製造工程の終点の管理に用いられ高品質の医薬品製造には必須の技術となっている。

表1. 各種分光分析法の特徴

	赤外分光法	近赤外分光法	ラマン分光法	テラヘルツ分光法
スペクトル	吸収	吸収	散乱	吸収
原理	双極子モーメント	双極子モーメント	分極率	双極子モーメント
測定対象	有機物	有機物	有機物・無機物	有機物・無機物
サンプル前処理	必要	不要	不要	必要
水の影響	あり	あり	なし	あり
ピーク分解能	シャープ	ブロード	シャープ	シャープ
公定書収載	3局	3局	3局	未収載

2. 研究背景

2.1. 分光分析による結晶形評価

非破壊測定が可能な分光分析法である NIRS とラマン分光法では反射測定法と透過測定法が知られている。汎用されている反射測定法は、照射した光がサンプル表面で反射した反射光を検出する測定方法で、サンプル表面の化学構造に基づく定性分析が可能であることから、API と添加剤の分散状態のマッピング等に適した測定法である。ただし、測定範囲がサンプルの表面部分に限定されることから、サンプル内部の物性変化や定量分析は困難である。これに対して透過測定法は、照射した光がサンプル内部を透過した透過光を検出する。したがって得られるスペクトルには、内部を含めたサンプル全体の情報が反映されることから、特に定量分析において有用である。

当研究室の Takeshima らは、従来の後方散乱ラマン分光法 (Backscattering Raman Spectroscopy ; BRS) および透過ラマン分光法 (Transmission Raman Spectroscopy ; TRS) を用いてカフェイン錠剤に含まれる結晶多形含量を評価し、TRS のほうが BRS よりも良好な検量モデルが得られることを報告した [34]。また Griffen らは TRS を用いた、錠剤中に含まれる 3 種の API および 2 種の添加剤の包括的な定量や、処方中に 0.5% 含まれるワルファリンの結晶多形の定量を報告している [35] [36]。非晶質体の評価としては、加熱溶融押出法 (Hot Melt Extrusion ; HME) により製造した 25% イトラコナゾールを含む固体分散体中の結晶含量の評価が報告されている。この研究においても、BRS と TRS とを比較しており、TRS 測定においてより良好な検量モデルを得ることができている [37]。このように、TRS は錠剤全体のスペクトル情報を取得可能であることから、製剤中の成分を定量する上で非常に強力なツールである。

テラヘルツ (THz) 分光法もまた、固形製剤の評価に有用な方法であることが報告されている。Strachan らは、パルス THz によるカルバマゼピンやエナラプリル、インドメタシンといった API の結晶多形や結晶化度の評価を報告している [38]。また Sibik と Zeilter は、THz 測定により非晶質体の生成過程を評価可能であると報告している [39]。THz 測定は固体物質の分子内振動を観測できるため、API の結晶情報を取得する上で有用な分光法である。また、表 1 に示したように、ラマン分光法とは測定原理が異なっているため、互いに測定結果を補完することが可能である。

製造工程中の外力による API の結晶形変化に関して、Otsuka と Kaneniwa は、セファロチンナトリウムの粉碎による結晶化度の低下について報告しており、結晶の化学的安定性と薬物の吸湿性との間に密接な関係があると結論付けている [51]。また、Kitamura らは、セフィキシム三水和物が粉碎により非晶質化を生じることで脱水温度が下がり、その結果、薬物の変色と分解を引き起こしたと報告している [13] [14]。しかしながら、これらの報告はいずれも原薬単独の研究であり、多くの添加剤を含む製剤中の原薬の結晶多形転移を評価することは容易ではなく、圧縮圧力による製剤中の原薬の物性変化を定量的に評価した報告はされていない。

本研究では、第 1 章で、透過型の NIRS およびラマン分光装置を用い、コハク酸ソリフェナシン製剤中の非晶質 SLFS-API を定量する検量モデルの構築を検討した。その結果、製剤中の API 含有量が約 40w/w% の場合においては、NIRS とラマン測定で検量モデルの精度に大きな差異は認められなかったが、API 含有量が約 3w/w% の場合には、ラマン測定においてのみ、API 含有量が 40w/w% の場合と同じく良好な検量モデルを得ることに成功した。こ

の結果は、ラマン測定において低波数領域のスペクトル変化に着目することで製剤中の API の結晶と非晶質の違いを特異的に捉えることが可能であったためと結論付けた。

この結果を受けて、第 2 章ではアジルサルタン製剤の打錠時の圧縮圧力による錠剤中の AZS-API の結晶形変化を透過ラマン分光測定で評価した。その結果、圧縮圧力の増大に伴い錠剤中の AZS-API が非晶質化していることが明らかとなり、非晶質化と保存中の分解物の増加に強い相関があることを明確にし、透過ラマン測定による保存安定性予測の可能性を示すことに成功した。

2.2. モデル薬物の選択

本研究では、第 1 章ではコハク酸ソリフェナシン (Solifenacine Succinate;SLFS)、第 2 章ではアジルサルタン (Azilsartan;AZS) をモデル薬物として用いた。これらの薬物はいずれも、後発医薬品として製剤開発するうえで、解決すべき課題のある薬物である。詳細は各章の Research Objective に記載した。

第1章 透過ラマン分光法による

製剤中の微量非晶質コハク酸ソリフェナシンの定量

1-1. Research Objective

コハク酸ソリフェナシン (Solifenacin Succinate; SLFS) は過活動膀胱治療剤で、アステラス製薬からベシケア®錠 2.5mg、5mg およびベシケア®OD 錠 2.5mg、5mg として販売されている。

結晶状態の SLFS-API は、化学的に非常に安定で、高温高湿度条件で保存しても分解生成物をほとんど生じない。それゆえ、商用目的の製造においては結晶の SLFS-API を用いるのが有効である。一方、非晶質の SLFS-API は、化学的に非常に不安定で保存中に分解生成物(酸化体)を生じる (特許第 6446511 号)。したがって、工程中で SLFS の非晶質が生じると、保管中に分解生成物が生じ品質が低下する可能性がある。この性質をもとに、アステラス製薬は、製剤の安定化を目的として、『コハク酸ソリフェナシンの非晶質体が 77%以下の製剤』を特許権利化 (特許第 5168711 号) している。当該特許は結晶の SLFS-API を用い、製造工程中での API の非晶質化による製剤の不安定化を抑制するため、製剤中の SLFS の非晶質体の割合を 77%以下とすることを権利化している。一方で、製剤中の非晶質 SLFS の測定方法の詳細は明確には記載されていない。したがって、SLFS を有効成分とする後発医薬品を、確実に特許抵触せずに開発するには、製剤中の SLFS-API の 80%以上が非晶質でなくてはならず、さらに承認申請においては、当該特許に抵触していないことを明確に示すことが求められるため、製剤中の SLFS-API に含まれる非晶質を正確に定量できる手法の研究開発が

必要であった。

そこで、本研究では、透過ラマン分光法 (Transmission Raman Spectroscopy ; TRS) および透過 NIRS 測定 (Transmission Near Infra-red Spectroscopy ; NIRS) により得られたスペクトルをもとに、錠剤中に 3% しか含まれない SLFS-API 中の非晶質の含有量を定量する検量モデルの構築を目的とした。

1-2. Materials and Methods

1-2.1. 使用原料

- ・コハク酸ソリフェナシン：Esteve (Barcelona, Spain)
- ・(含水)二酸化ケイ素：Glance (Columbia, Maryland, USA)
- ・トコフェロール：富士フィルム和光純薬 (Tokyo, Japan)
- ・エタノール：富士フィルム和光純薬 (Osaka, Japan)
- ・ヒプロメロース：信越化学工業 (Tokyo, Japan)
- ・ステアリン酸マグネシウム：太平化学産業 (Osaka, Japan)
- ・D-マンニトール：三菱商事フードテック (Tokyo, Japan)
- ・クロスカルメロースナトリウム：旭化成 (Tokyo, Japan)
- ・カルメロースカルシウム：五徳薬品 (Tokyo, Japan)
- ・乳糖一水和物：DFE pharma (Kleve, Germany)
- ・トレハロース：旭化成 (Tokyo, Japan)

添加剤は全て、日本薬局方もしくは医薬品添加物規格 (薬添規) に適合しているものを用いた。

1-2.2. 非晶質 SLFS 標準試料の調製 (SLFS として 40w/w%含有 ; SLFS_{40-A})

非晶質 SLFS 標準試料の調製は以下のようにして行った。含水二酸化ケイ素 (SiO₂) 100g を流動層造粒装置に入れ、容器内で流動化させたのち、直ちにトコフェロール (V.E.) 2g をエタノール 20g に溶解した液をスプレーした。さらに、SLFS 100g とヒプロメロース (HPMC) 20g を水 500g に溶解させた水溶液に、SiO₂ 20g を分散させた分散液をスプレーした。

ここで、SiO₂ と HPMC は非晶質 SLFS の担体として添加した。V.E.は、非晶質化によって化学的に不安定化した SLFS の酸化分解物の生成を抑制するための酸化防止剤として添加した。得られた造粒物は、質量比で SLFS/SiO₂/HPMC/ V.E.=41 : 50 : 8 : 1 であった。

1-2.3. 結晶 SLFS 標準試料の調製 (SLFS として 40w/w%含有 ; SLFS₄₀-C)

結晶 SLFS の標準試料は、SLFS₄₀-A と同じ添加剤を用い、すべて同じ配合比率になるように調製した。V.E. 0.5g と SiO₂ 30g をメノウ製乳鉢で混合して得られた混合物と、SLFS 結晶粉末 25g、HPMC 5g とをガラス瓶で混合した。

1-2.4. 40% SLFS 含有 検量線サンプル錠剤の調製

Table 1-1 に示した配合割合となるように、SLFS₄₀-A と SLFS₄₀-C および滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム (1.5w/w%) をガラス瓶で混合した。得られた混合物を、直径 7mm、1 錠質量 100mg となるように、油圧ジャッキで 200kgf/cm² の圧縮圧力で、各水準 5 錠ずつ打錠した。

Table 1-1 Formulation of 40% SLFS calibration tablets

Ratio of amorphous SLFS in the API (%)	SLFS ₄₀ -A (mg)	SLFS ₄₀ -C (mg)	Magnesium stearate (mg)	Total (mg)
0	0	98.5	1.5	100.0
25	24.6	73.9		
50	49.25	49.25		
75	73.9	24.6		
100	98.5	0		

1-2.5. 3% SLFS 含有 検量線サンプル錠剤の調製

Table 1-2 に示した配合割合になるように、SLFS₄₀-A と SLFS₄₀-C、賦形剤として D-マンニトール (D-man)、結合剤として HPMC、崩壊剤としてカルメロースカルシウムとクロスカルメロースナトリウムおよび滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムをガラス瓶で混合した。得られた混合物を直径 7mm、1 錠質量 150mg となるように、油圧ジャッキで 200kgf/cm² の圧力で、各水準 5 錠ずつ打錠した

得られた錠剤は、質量比で SLFS / D-man (filler) / Other ingredients = 8 : 84 : 8 であり、1 錠 (150mg) 中に SLFS を 5mg (≒3w/w%) 含有していた。

Table 1-2 Formulation of 3% SLFS calibration tablets

Ratio of amorphous SLFS in the API (%)	SLFS ₄₀ -A (mg)	SLFS ₄₀ -C (mg)	D-mannitol (mg)	Other ingredients (mg)	Total (mg)
0	0	12.1	125.9	12.0	150.0
25	3.0	9.1			
50	6.05	6.05			
75	9.1	3.0			
100	12.1	0			

1-2.6. 3% SLFS 含有 外部検証用サンプル錠剤の調製

Table 1-3 に示したように、Table 1-2 と同じ配合割合で、賦形剤として D-マンニトール、乳糖一水和物およびトレハロースをそれぞれ配合して各水準 6 錠ずつ調製した。

Table 1-3 Formulation of 3% SLFS external validation tablets

Ratio of amorphous SLFS in the API (%)	SLFS ₄₀ -A (mg)	SLFS ₄₀ -C (mg)	Filler* (mg)	Other ingredients (mg)	Total (mg)
0	0	12.1	125.9	12.0	150.0
25	3.0	9.1			
50	6.05	6.05			
75	9.1	3.0			
100	12.1	0			

**D-mannitol, Lactose-monohydrate or Trehalose*

1-2.7. 粉末 X 線回折分析

粉末 X 線回折 (Powder X-ray Diffraction ; PXRD) 分析は、D8Discover (Bruker, Ettlingen, Germany)を用いて行った。検出器には Vantec-500 detector を用い、管電圧 45kV、管電流 40mA とし、 2θ が 0.01° 間隔で、 $5\sim 40^\circ$ の範囲のデータを取得した。

1-2.8. 透過ラマン分光分析

透過ラマン分光分析測定は、透過型ラマン分光装置 TRS100 (Agilent, Santa Clara, California, USA) で行った。光源には 830nm の単色レーザー光で、レーザー出力 330mW 、レーザースポット径 4mm であった。測定は 1 錠に 0.2sec のレーザー照射を 100 回積算 (総照射時間 20 秒) で行い、スペクトルは $50\sim 2400\text{cm}^{-1}$ の範囲で取得した。

1-2.9. 近赤外分光分析

近赤外分光分析(NIRS)測定は フーリエ変換近赤外分光装置 MPA (Bruker, Ettlingen, Germany) を用い、透過測定ユニットを使用して行った。測定条件は、波長スキャンレンジ $12500\sim 5700\text{cm}^{-1}$ 、分解能 8cm^{-1} 、積算回数 64 回とし、1 錠につきレーザー照射箇所を変えて 3 回ずつ測定した。

1-2.10. 多変量解析

TRS 測定の検量モデルには、錠剤中のアモルファス含有量 5 水準について、それぞれ 5 錠、合計 25 スペクトルを用いた。スペクトルに含まれる蛍光などの影響を取り除くために、スペクトルの前処理として、ベースライン処理、正規化処理 (Normalization) を行った後、平

均値中心化 (Mean center) を行った [37]。前処理したスペクトルについて、部分最小二乗回帰分析 (Partial Least Squares Regression ; PLSR) により検量モデルを構築した。

NIR 測定の検量モデルには、錠剤中のアモルファス含有量 5 水準について、それぞれ 5 錠、3 回測定の計 75 スペクトルを用いた。スペクトルの前処理として、Savitzky-Golay 法による 2 次微分を行ったのち、PLSR により検量モデルを構築した [40]。それぞれのデータ処理は UnscramblerX (CAMO software, Oslo, Norway) で行った。

PLSR 結果は、一つ抜き交差検証 (Leave-one-out cross validation ; クロスバリデーション) の二乗平均平方根誤差 (Root Mean Square Error; RMSE) および決定係数 R^2 を比較した [35] [40] [47]。なお RMSE は下のように定義される [41]。

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2}{n}}$$

Where x_i is the measurement value, y_i is the prediction value, and n is the number of samples.

RMSE is calculated for calibration (RMSEC), cross validation (RMSECV), and prediction (RMSEP).

また、検出限界 (Limit of Detection ; LOD) は次のように定義される [42]。

$$LOD = 3.3 \times RMSEC$$

1-2.11. テラヘルツ分光測定

テラヘルツ (THz) スペクトル測定には、40%SLFS 検量モデルの粉末サンプルを用いた。粉末試料を希釈するために 111mg の試料に 500mg のポリエチレン粉末を加えて、メノウ製乳鉢で混合した。混合した粉末のうち 366mg をとり、500psi の圧力で直径 20mm のペレットに圧縮したものを測定試料とした。ペレットはスペクトルの干渉縞をさけるために 2 度の

角度をつけて調製した。THz スペクトルは、Sasaki らが開発した、光源に GaP の連続 THz 波発生装置を備え、波数範囲 0.6~6.0THz で測定可能な高分解能・高確度テラヘルツ分光装置を用いた [48] [49]。測定は、サンプルペレットをクライオスタットにセットし、窒素気流下 70K で実施した。

1-3. Results and Discussion

1-3.1. 非晶質コハク酸ソリフェナシンの調製

非晶質含量の検量モデルを構築にあたって、非晶質 SLFS の標準試料の調製は非常に重要である。非晶質 SLFS は一般的なスプレードライ法や熔融法で容易に調製することができた。しかしながら、これらの非晶質 SLFS はいずれも室内環境 (20~30℃、40~60%RH) で結晶化した。そこで今回、非晶質の標準試料として組成中に非晶質 SLFS を 40%含有する SLFS_{40-A} を調製し、開始時および 40℃75%RH で 6 ヶ月保存後、物理混合品 (SLFS_{40-C}) の結晶状態を PXRD で確認した(Figure 1-1)。その結果、SLFS_{40-C} では SLFS-API 由来の回折ピークが明確に確認されたが、SLFS_{40-A} ではハローパターンを示しており、SLFS-API が非晶質化していると判断した。また、SLFS_{40-A} は 40℃75%RH の条件で 6 ヶ月保存したのちも、開始時と同じくハローパターンを示したことから、非晶質状態を安定に保っていることが確認された。

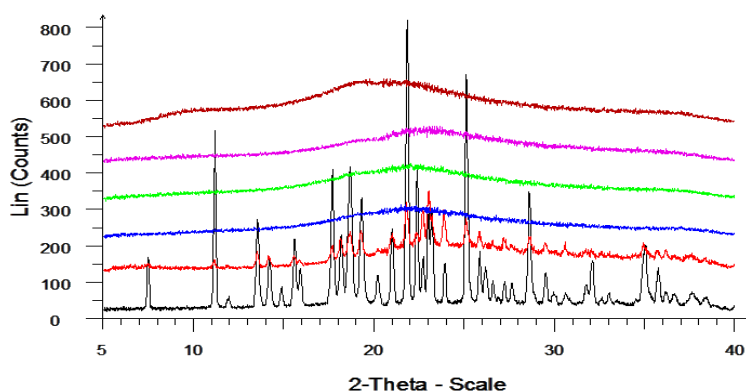


Figure 1-1. Powder X-ray diffraction (PXRD) results. PXRD of crystalline solifenacin succinate (SLFS) (black), containing 40 % of crystalline SLFS (SLFS_{40-C}) (red), 40 % of amorphous SLFS (SLFS_{40-A}) (blue), SLFS_{40-A} stored at 40 °C and 75 % relative humidity for 6 months (green), silicon dioxide (pink), and hypromellose (brown).

1-3.2. 40%SLFS 検量モデルの構築

非晶質 SLFS および結晶 SLFS の配合割合の違いによるスペクトル変化を観察するために、40%SLFS 検量線サンプル錠剤を TRS と NIRS で測定した。Figure 1-2a および 1-2b にそれぞれ TRS と NIRS で取得した非晶質 0%と 100%、および SLFS を含まないプラセボ錠剤のスペクトルを示した。TRS、NIRS とともに、非晶質 SLFS のスペクトルは結晶 SLFS と比較して、広いスペクトル範囲においてピーク幅が広がった。また、添加剤の影響は TRS スペクトルではほとんどなかったが、NIRS では波数 7000~7500 cm^{-1} で吸収が認められた。

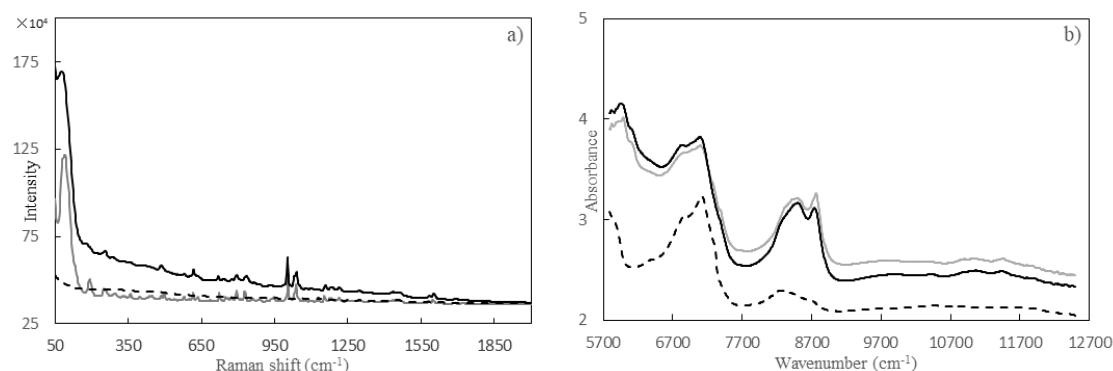


Figure 1-2. Transmission Raman spectra (TRS) and Near-infrared spectra (tNIRS). (a) TRS and (b) NIRS of sample tablets including 40 % of amorphous SLFS (black solid line), 40 % of crystalline SLFS (gray solid line), and 0 % of SLFS (placebo, dotted line).

Fig 1-3a および 1-3b には、それぞれスペクトル処理後の TRS および NIRS 測定結果を示した。TRS 測定では、波数 100 cm^{-1} 周辺で、非晶質含有量が増加するにつれて、スペクトル強度が小さくなる傾向が明確であった。一方 NIRS 測定では、波数 7000~7500 cm^{-1} および 8000~9000 cm^{-1} で、非晶質含量が多くなるとともに吸収が大きくなる傾向が認められた。

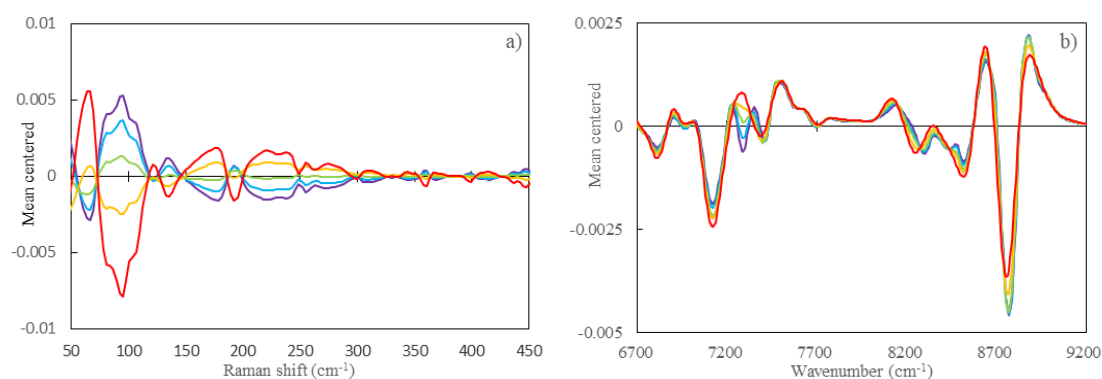


Figure 1-3. Preprocessed Raman and near-infrared spectra. Processed TRS and tNIRS of sample tablets with 40 % SLFS consisting of 25 % (blue), 50 % (green), 75 % (orange), and 100 % (red) amorphous solid and 100 % of crystal solid (purple).

PLSR による検量モデルの構築は、前処理した各スペクトルを説明変数に、SLFS 中の非晶質割合を目的変数として行った。Figure 1-4a および 1-4b に示したように、40%SLFS の検量モデルは、TRS、NIRS とともに高い相関を示した。

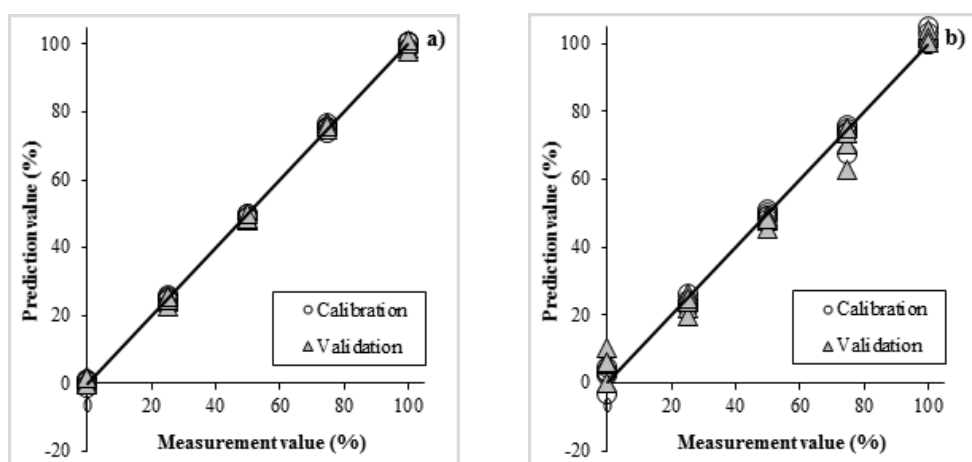


Figure 1-4. Calibration curves for the amorphous content. Calibration curves for the amorphous content in 40 % SLFS in a tablet by (a) TRS and (b) NIRS measurement and partial least square regression (PLSR).

ラマン測定では、非晶質含量の変化に伴い、結晶の格子振動が観察される領域である波数 100cm^{-1} でスペクトル変化が認められたことから、ラマン分光法が非晶質と結晶の違いを特異的に検出できる可能性を示唆している [43] [44] [45]。

NIRS 測定では、波数 8000~9000cm⁻¹ と 7000~7500cm⁻¹ でスペクトル変化が観察された。前者は CH 伸縮振動の第 2 倍音に由来し、後者は H₂O の水酸基(-OH)に由来であると帰属した。しかしながら、NIRS 測定では H₂O の感度が非常に高いため、これらのスペクトル変化が非晶質含量の変化に特異的であるとは判断できなかった。そのため Table 1-4 に示した TRS 測定および NIRS 測定の PLSR 結果において、双方の RMSE の値を比較すると、TRS 測定のほうが良好な結果であった。

Table 1-4 PLSR result of 40% SLFS calibration tablets

Measurement method	Latent variable (contribution)	RMSEC	R ² (calibration)	RMSECV	R ² (validation)
TRS	3 (LV1:97.13%)	0.903	0.999	1.252	0.999
NIRS	3 (LV1:96.33%)	2.643	0.994	4.540	0.983

1-3.3. 3%SLFS 検量モデルの構築

40%SLFS 検量モデルの構築では、TRS 測定、NIRS 測定ともに、良好な検量モデルが作成できた。しかしながら、市販されている SLFS 製剤の主薬含量(3.2%)とは大きく乖離しているため、実用化には、より低濃度の主薬含量における検量モデルの構築が必要であった。そこで、3%SLFS 含有検量線サンプル錠剤を、賦形剤として D-マンニトール、結合剤として HPMC、崩壊剤としてカルメロースカルシウムとクロスカルメロースナトリウム、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを添加して調製した。錠剤中の SLFS の総含有量を一定(3.3%)にして、非晶質/結晶の割合のみを変化させて、錠剤中の非晶質 SLFS 含量を広範囲で定量できるモデルの構築を行った。これらの検量線サンプル錠剤についても、40%SLFS 検量モデルと同様にして PLSR 分析を行った。Figure 1-5a および 1-5b にそれぞれ TRS と NIRS の検量モデルを、Table 1-5 に PLSR 結果をまとめた。その結果、TRS 測定では、RMSE, R² と

もに、40%SLFS 検量モデルと遜色のない結果であった。これに対して、NIRS 測定では、3%SLFS 検量モデルは RMSE, R^2 とともに 40%SLFS 検量モデルに及ばなかった。

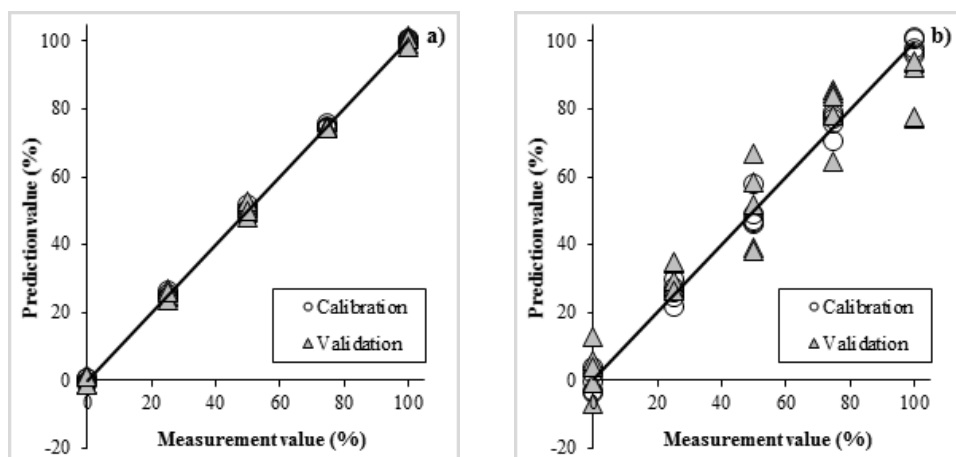


Figure 1-5. Calibration curves for the amorphous content. Calibration curve for the amorphous content in 3 % SLFS in a tablet by (a) TRS and (b) NIRS measurement and PLSR.

Table 1-5 PLSR result of 3% SLFS calibration tablets

Measurement method	Latent variable (contribution)	RMSEC	R^2 (calibration)	RMSECV	R^2 (validation)
TRS	3 (LV1:96.95%)	0.733	1.000	1.236	0.999
NIRS	4 (LV1:86.63%)	3.270	0.991	10.270	0.925

TRS 測定で、3%SLFS 検量モデルと 40%検量モデルで同様の結果が得られことは、いずれの検量モデルにおいても、波数 100cm^{-1} 付近で非晶質含量の変化に伴うスペクトル変化が明確に認められたためであると考えられた。このことは Figure 1-6a に示すように、検量モデルのモデル構築にどの波数領域が強く寄与したかを示すローディングプロファイルにおいて、波数 100cm^{-1} が強く寄与していることから裏付けされた。これらの結果は、TRS 測定では、SLFS 含量が 3%と低い場合においても、結晶の格子振動に由来する低波数領域のシグナルから、非晶質含量の変化を正確に捉えることが可能であることを示している。

一方で、Figure 1-6b に示した NIRS 測定のローディングプロファイルを確認すると、H₂O に由来する波数 7000~7500cm⁻¹ の寄与が強いことがわかった。この結果は、3%SLFS 検量モデルでは、SLFS 含量が少ないために、CH 伸縮振動を示す 8000~9000cm⁻¹ のシグナルが低下したことに比べて、添加剤の割合が増えたことによる H₂O 由来のシグナルが更に強調されたためであると考えられた。

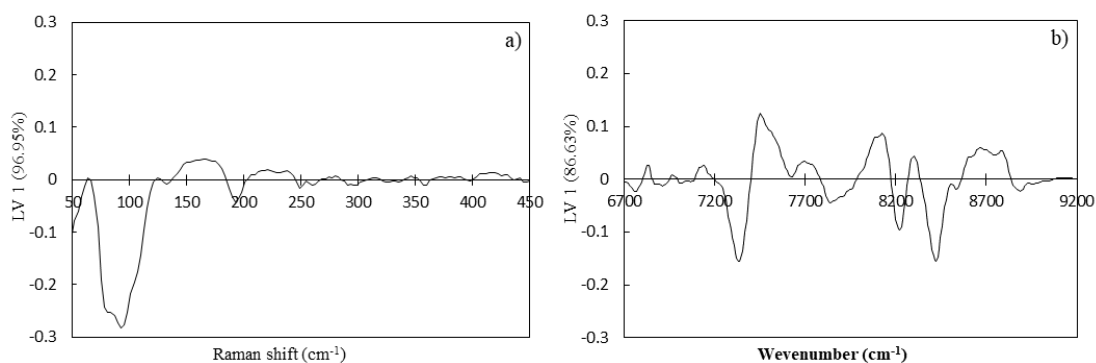


Figure 1-6. Loading profiles for the PLSR model. Loading profiles of the first latent variable for the PLSR model of amorphous content in 3 % SLFS in a tablet by (a) TRS and (b) NIRS measurements.

また、NIRS では近赤外光の透過性が低く、サンプルの透過光から十分なスペクトル情報が得られなかったことも要因の一つであると考えられる。これに対して TRS 測定は、入射光源が透過性に優れた波長 830nm のレーザー光であることから、透過スペクトルがサンプル錠剤全体の情報を正確に反映できると考えられる。

そのため、製剤中の主薬含量が低含量となった場合、必要な情報をスペクトルに反映できる TRS 測定の優位性が特に際立ったと考えられた。

1-3.4. TRS 測定による 3%SLFS 検量モデルの外部検証

TRS 分析による 3%SLFS 検量モデルの妥当性を検証するために、TRS による検量モデルの再現性と堅牢性を外部検証 (External Validation) により評価した。外部検証は、検量モデルの構築で用いたサンプルセットとは別に、Table 1-3 に示した 3% SLFS 含有 外部検証用サンプル錠剤を調製して実施した。検量モデルの評価は、外部検証用錠剤 30 錠 (5 アモルファス含有量 \times 6 錠) のうち、15 錠 (5 アモルファス含有量 \times 3 錠) を検量モデルサンプルとして、残りの 15 錠 (5 アモルファス含有量 \times 3 錠) を予測サンプルとし、予測結果の、RMSE (; RMSEP) と決定係数 (; $R^2(\text{prediction})$) を評価した。

Figure 1-7a~c に、それぞれ賦形剤として D-マンニトール、乳糖一水和物およびトレハロースを用いた場合の外部検証の検量モデルを示し、Table 1-6 に PLSR 結果を示した。

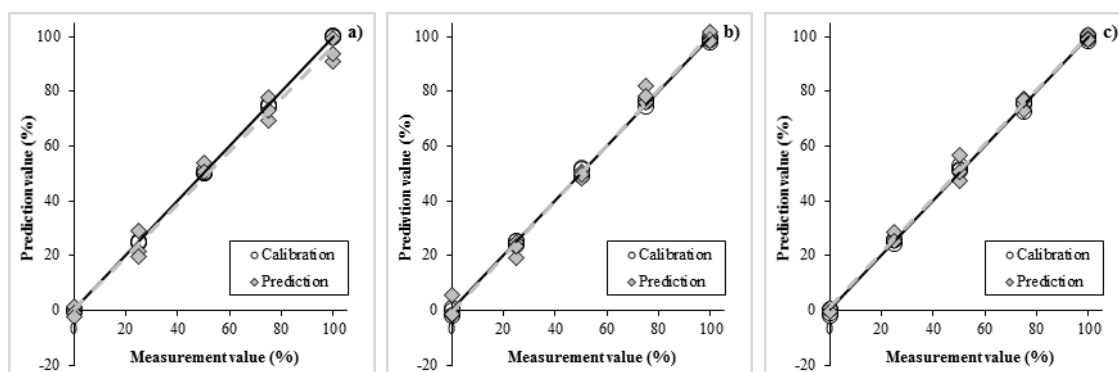


Figure 1-7. External validation and robustness evaluation of the PLS calibration model using TRS for amorphous content in 3 % SLFS tablets. The robustness was evaluated with changing the additives in tablets as (a) D-mannitol, (b) Lactose-monohydrate, and (c) Trehalose.

Table 1-5 PLSR result of 3 %SLFS external validation tablets using TRS

Filler	Latent variable (contribution)	RMSEC	R ² (calibration)	RMSEP	R ² (prediction)
D-mannitol	4 (LV1:95.36%)	0.280	1.000	3.048	0.993
Lactose- monohydrate	3 (LV1:98.28%)	1.273	0.999	3.331	0.991
Trehalose	2 (LV1:99.02%)	1.334	0.999	3.292	0.991

賦形剤として D-マンニトールを用いた場合の RMSEP は 3.048、R²(prediction)は 0.993 となり、再現性は良好であった。また、賦形剤である D-マンニトールを、乳糖一水和物あるいはトレハロースに置き換えた場合の検証結果においても、3 種の賦形剤で差異のない結果が得られた。錠剤中に 84%含まれる D-マンニトールと置き換えた乳糖一水和物とトレハロースはいずれも結晶性が高く構造中に結晶水を持つ賦形剤であったことを鑑みると、本測定法には十分な頑健性があると確認できた。さらに、ICH ガイドラインの Q2(R1) (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q2-r1-validation-analytical-procedures-text-and-methodology>) に従い、R²および RMSE から直線性および精度を評価したとき、本検量モデルにおいて良好な結果が得られていると判断できた [46] [47]。

D-マンニトールや乳糖一水和物、トレハロースといった賦形剤は結晶性を有する添加剤であるため、PXRD では錠剤中に 3%しか含まれない SLFS の非晶質の含有量を定量することはきわめて困難である。また、乳糖一水和物とトレハロースは、ともに結晶水を有することから、D-マンニトールよりも H₂O の含有量が高い。したがって H₂O に対して非常に感度の高い NIRS 測定では、検量モデルに更に悪影響を及ぼす要因となると推測される。TRS 測定で高い頑健性が認められたのは、TRS 測定が極めて特異的に錠剤中の SLFS に含まれる非晶質/結晶を検出することができることを示している。

1-3.5. 40%SLFS 検量線サンプルの THz スペクトル測定

THz スペクトル測定では、気体分子の回転振動や結晶固体の分子間振動など、分子の振動に関する情報を得ることができる。Smith らは、THz 分光法により乳糖水和物の結晶化度の評価を報告している [42]。

THz スペクトル測定では、0.1～10 THz の周波数範囲の振動スペクトルを取得でき、これはラマンスペクトルの $3.3\sim 333\text{ cm}^{-1}$ のラマンシフトに相当する。したがって、THz スペクトルは、ラマンスペクトル測定において、しばしば蛍光の影響から簡単に区別できない場合がある低波数ピークの帰属を裏付けるデータの取得が可能である。

40%SLFS 検量線サンプルの THz スペクトルを Figure 1-8 に示した。THz スペクトル測定では波数 $100\sim 120\text{ cm}^{-1}$ のピーク強度が SLFS の非晶質の増加にともなって小さくなった。この挙動はラマンスペクトルで得られた挙動と同様であることから、これらのスペクトル挙動は同じ現象、非晶質/結晶の変化を捉えていると判断した。

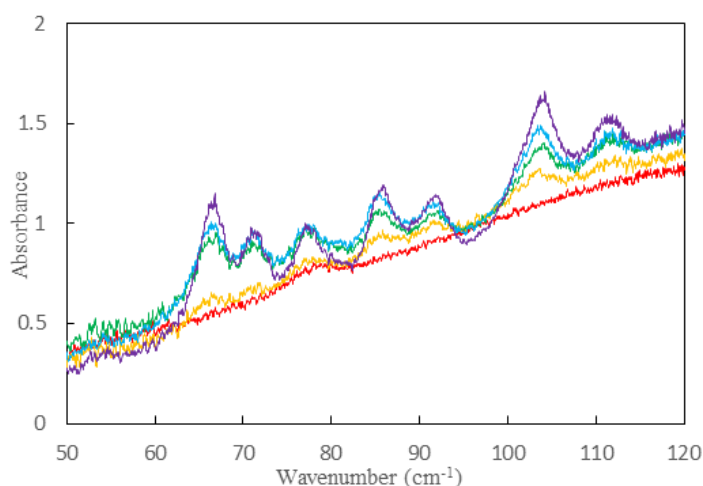


Figure 1-8. Terahertz spectra. Terahertz spectra of 40 % SLFS consisting of 25 % (blue), 50 % (green), 75 % (orange), and 100 % (red) amorphous solid, and 100 % crystal solid (purple).

1-3.6. 3%SLFS 検量モデルの検出限界 (LOD)の評価

Netchacovitch らが報告 [37] した、TRS による波数 $650\sim 2000\text{ cm}^{-1}$ の指紋領域のスペクトル変化に着目した 25%イトラコナゾール錠剤の検量モデルの検出限界 (Limit of Detection ; LOD) は 1.4%であった。また、Griffen らが報告した、製剤中のフルフェナム酸の結晶多形 (Form I および Form III) の検量モデルの報告 [50] では、それぞれの結晶形に特異的なピークが 5 つ示されており、それらのピークをもとに得られた Form I と Form III の検量モデルの LOD はそれぞれ 0.22%と 0.10%であった。

これらの報告に対して、本研究において Table 1-5 に示す TRS 測定における波数 100 cm^{-1} 付近の低波数領域のスペクトル変化に着目した 3%SLFS 検量モデルの LOD は 0.12%であり、非晶質の検量モデルとしては非常に低い値であり、比較的特異的なピークが現れやすい結晶多形の検量モデルに匹敵すると考えられた。

1-4. Conclusions

本報告では、製剤中の SLFS 含有量は 3% という低含量においても、TRS 測定において、低波数領域のスペクトル変化に着目することで、API 中の非晶質の割合を正確に定量できることが示された。この結果は、NIRS と比較してラマン分光法は、非晶質と結晶の違いを、波数 100 cm^{-1} 付近のスペクトル変化として特異的に検出することができること、および、NIRS 測定において測定の妨害となる H_2O の影響を受けない測定方法であるためと考えられた。さらに、この結果は測定原理のことなる THz 測定および外部検証によっても妥当性が確認されており、TRS による医薬品製剤中の非晶質体の定量が SLFS だけでなく、さまざまな原薬にも適用可能であることを示唆している。この技術は、製剤中の非晶質原薬の混入による製剤品質の劣化の可能性を見出すことが可能であり、さらに、固体分散体などの非晶質製剤では、製剤中の結晶析出による BA の低下を防ぐことに応用可能である。本研究は医薬品の有効性と安全性を保証する上で非常に有用であり、将来の医薬品開発に役立つことを期待している。

第2章 アジルサルタン錠の圧縮圧力に起因する

分解生成物増加の抑制

2-1. Research Objective

アジルサルタン (Azilsartan ; AZS) はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬であり、AII タイプ 1 受容体を選択的に阻害する高血圧症の治療薬である。日本国内ではアジルバ®10mg、20mg、40mg として武田薬品工業株式会社から販売されている。

AZS は化学的に安定しており、原薬単独では保存中に分解生成物をほとんど生成しない。しかしながら、製剤化した AZS 錠剤は保存中に分解生成物を生成する [52], (特開 2017-95441)。これは製造工程における打錠時の圧縮圧力によって、API の結晶多形転移が生じることにより、錠剤の保存安定性が低下したためと推測される。このような性質は、同じく高血圧症の治療薬であるカンデサルタンシレキセチル錠でも知られており、対症的な解決方法として、可塑剤添加製剤 (特許第 2682353 号) や低打圧製剤 (特許第 5756651 号)、水分調整製剤 (特許第 5680607 号) などが特許権利化されている。しかしながら、打錠圧力に起因する API の分解が抑制されたときとそうでない場合において、製剤中の API にどのような物性変化が生じているかを科学的に明確にした報告はない。そのため、製剤が安定化される要因を明らかにすることができれば、保存安定性に優れた製剤開発のみならず、特許戦略上においても優位に立てる可能性がある。そこで、本研究では AZS をモデル薬物とし、打錠時の圧縮圧力による AZS 錠の保存安定性と錠剤中の AZS-API の結晶形変化との相関を明らかにすることを目的とした。

2-2. Materials and Methods

2-2.1. 使用原料

- ・ アジルサルタン : Aperoa Jiayuan Pharmaceutical (Dongyang, China)
- ・ 乳糖一水和物 : DFE pharma (Kleve, Germany)
- ・ ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 (PVA コポリマー) :
日新化成 (Japan, Osaka)
- ・ ステアリン酸マグネシウム : 太平化学産業 (Japan, Osaka)
- ・ トリアセチン : 有機合成工業 (Japan, Tokyo)

添加剤は全て、日本薬局方もしくは医薬品添加物規格(薬添規)に適合しているものを用いた。

2-2.2. サンプル錠剤の調製

サンプル錠剤は以下の手順で調製した。AZS 40g と賦形剤である乳糖一水和物 500g とを流動層造粒装置 (MP-01; Powrex, Hyogo, Japan) に入れ、装置容器内で粉体を流動させたのち、直ちに、結合剤である PVA コポリマー 20g を水 380g に溶解させた水溶液をスプレーして造粒した。トリアセチン (TAG) を添加する場合は、TAG 4g と PVA コポリマー 20g とを、水 380g に溶解した液を造粒液とした。造粒終了後、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 8g を加えて、ポリエチレン袋で混合したものを打錠用粉末とした。得られた打錠粉末を、単発打錠機 (CRUX; Kikusuisaisakusho, Kyoto, Japan) で、300kgf, 500kgf, 700kgf, 900kgf および 1100kgf の圧縮圧力で打錠して、アジルサルタン錠剤を得た。

2-2.3. 粉末 X 線回折分析

粉末 X 線回折 (PXRD) 分析は、D8Discover (Bruker, Ettlingen, Germany) を用いて行った。検出器には Vantec-500 detector を用い、管電圧 45kV、管電流 40mA とし、0.01°間隔で、2θ が 5～40°のデータを取得した。

2-2.4. 示差走査熱量測定

示差走査熱量測定 (Differential scanning calorimetry ; DSC 測定) は、DSC204 F1 Phoenix (NETZSCH, Selb, Germany)を用い、昇温速度 : 20K / 5min, N₂ ガス流量 20 mL/min で行った。

2-2.5. 保存安定性試験

過酷保存サンプルは、ガラス瓶にサンプル錠剤を入れて密栓したのち、アルミニウム袋に入れて、ヒートシールにより密封した保存サンプルを、60°C75%RH に設定した恒温恒湿器で保存した。室温保存サンプルは、ポリエチレン袋に入れた錠剤をチャック付きアルミ袋に入れて、室温 (20～30°C) で保存した。保存サンプルは、いずれも保存期間終了後、ただちに HPLC で純度試験を行った。

2-2.6. 純度試験

純度試験は、HPLC Prominence システム (島津製作所, Kyoto, Japan) で実施した。装置構成は、バイナリーポンプユニット : LC-20AB, 可視紫外検出器 : SPD-20A, オートサンプラー : SIL-20AC, オンラインデガッサー : DGU-20A3, カラムオーブン : CTO-20AC およびシステムコントロール : Labsolution であった。分析カラムには、Unison UK-C18HT (3μm, 3 x

100 mm)を用い、カラムオーブンは 40℃に設定した。移動相として、ポンプ A に 20mM phosphate buffer (pH2.5)を、ポンプ B にアセトニトリルを用いた。分析はバイナリーグラジエントモードで実施し、移動相流量を 1.35mL/min とした上で、ポンプ B の流量が、0-4min: 20-25%, 4-14min: 25-70%, 14-15min: 70%, 15-16min: 70-20% and 16-20min: 20%となるように直線的に制御した。

試料溶液の調製は、錠剤 1 錠に 20mL の 20 mM phosphate buffer (pH 2.5) / Methanol = 1: 1 混液を加えたのち超音波処理し、メンブランフィルターでろ過した。試料溶液 10 μ L について、HPLC 分析を行い、総類縁物質量を自動面積積分により得られたピーク面積の面積 100 分率法により求めた。

2-2.7. 透過ラマン分光分析

TRS 測定は、透過型ラマン分光装置 TRS100 (Agilent, Santa Clara, California, USA) で行った。光源は 830nm の単色レーザー光で、レーザー出力 330mW 、レーザースポット径 4mm であった。測定は 1 錠に 0.2sec のレーザー照射を 100 回積算 (総照射時間 20 秒) で行い、スペクトルは 50~2400cm⁻¹ の範囲で取得した。

2-2.8. 多変量解析

TRS 測定で得られたスペクトルは、スペクトルに含まれる蛍光などの影響を取り除くために、スペクトルの前処理として、ベースライン処理、正規化処理 (Normalization) を行った後、平均値中心化 (Mean center) を行った [37]。データ処理は、UnscramblerX (CAMO software, Oslo, Norway) で行った。

2-3. Results and Discussion

2-3.1. アジルスартン原薬の圧縮による非晶質化

Figure 2-1 に、AZS-API と圧縮した AZS-API の PXRD 結果を示した。2つの PXRD チャー
トを比較すると、それぞれの回折ピークの位置は変化していないものの、個々のピーク幅が
広がっていることから、AZS-API は圧縮圧力により結晶多形転移は生じていないものの、
結晶化度が低下していることが分かった。

また、Figure 2-2 に示した DSC 測定では、圧縮した AZS-API は、融点を示す吸熱ピーク
が低温側にシフトしていることが確認された。この結果もまた、AZS-API の結晶化度が、加
圧圧縮により低下していることを示していた。以上の結果から、AZS-API は、圧縮圧力の影
響により非晶質化する性質を示すことが明らかとなった。

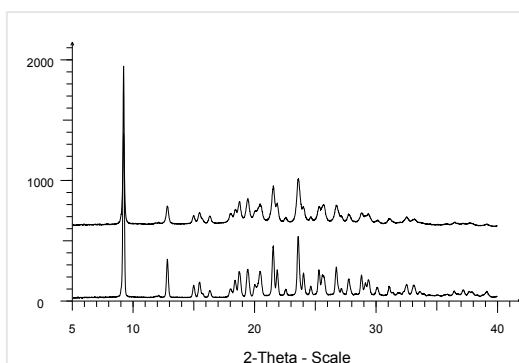


Figure 2-1. Powder X-ray diffraction (PXRD) results. Upper is PXRD of crude Azilsartan and lower is compressed Azilsartan.

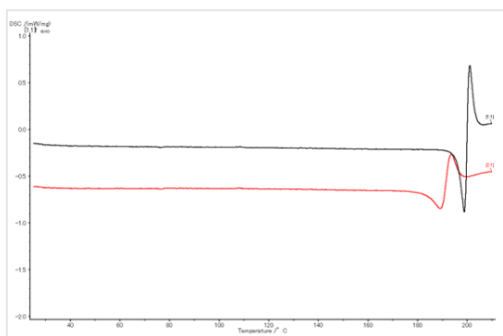


Figure 2-2. Differential scanning calorimetry (DSC) results. Upper is crude Azilsartan and lower is compressed Azilsartan.

2-3.2. アジルサルタン錠の保存安定性試験

圧縮圧力を 300kgf, 500kgf, 700kgf, 900kgf および 1100kgf と変化させて打錠した、アジルサルタン錠 (AZS 錠) および TAG を添加したアジルサルタン錠 (t-AZS 錠) の保存安定性試験を、60℃, 2 週間の過酷条件および 1 年の室温保存条件で実施し、純度試験を行った。

Figure 2-3a)および 2-3b)に、過酷保存および室温保存後の総類縁物質の増加量を示した。いずれの保存条件においても、AZS 錠は AZS-API と比較して、顕著な分解生成物の増加を認めた。さらに、圧縮圧力を増加させたとき、保存安定性試験における分解生成物の増加量も増加する傾向も、保存条件に共通して認められた。

同様に、可塑剤である TAG を添加した t-AZS 錠の保存安定性試験においても、打錠圧力の増大に伴う分解生成物の増加が認められた。しかしながら、その増加量は AZS 錠と比較して、いずれの圧縮圧力においても過酷保存では 1/5 以下、室温保存 1/10 以下であった。このことから、AZS 錠剤の保存安定性が、TAG の添加によって、劇的に改善されたことが明らかになった。

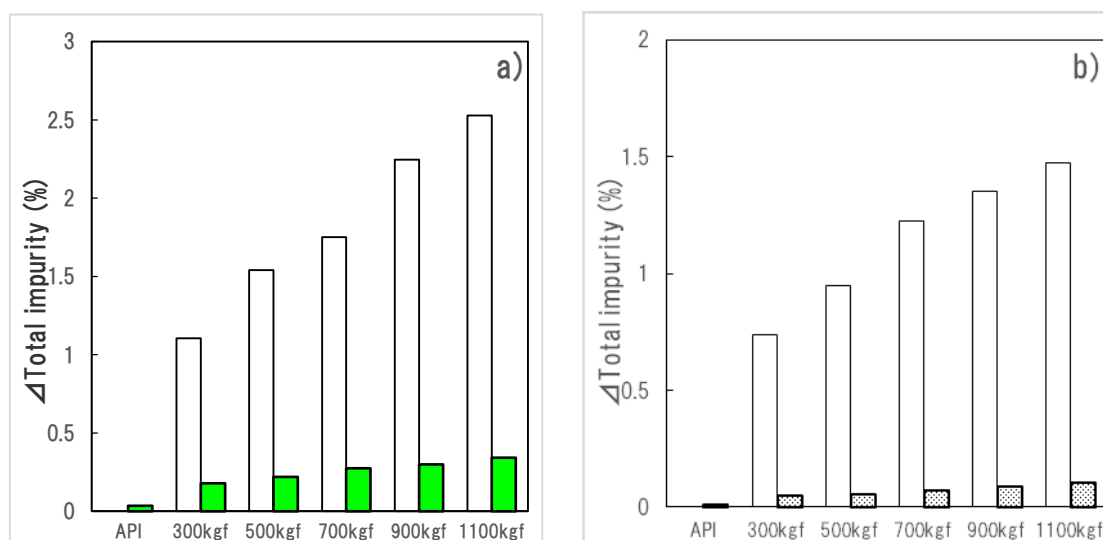


Figure 2-3. Impurity test. a) The total impurity increase stored at 60℃ for 2 weeks, and b) stored at room for 1 year. White solid columns are Azilsartan tablets without triacetin and dotted columns are Azilsartan tablets with triacetin.

2-3.3. 圧縮圧力によるアジルサルタン錠剤中の原薬の非晶質化

保存安定性試験における分解生成物の増加は、圧縮圧力の違いによる影響がありつつも、TAG の添加により大きく改善された。この結果から、AZS 錠剤は打錠時の圧縮圧力により、錠剤中の AZS 原薬に物性変化が生じている可能性が示唆された。そこで、それぞれの AZS 錠剤中の原薬の結晶形変化を評価するために、TRS 測定を行った。Figure 2-4 に、AZS-API とプラセボ錠剤の TRS スペクトルを示した。AZS-API はプラセボ錠剤と比較して、波数 100cm^{-1} 周辺と 1600cm^{-1} に特異的なピークを示した。これらのピークのうち、前者は、結晶の格子振動に由来するピークで、原薬の結晶性の情報を示すものと考えられた。また後者は構造中の芳香環に由来するピークであり、AZS の化学構造を示している。

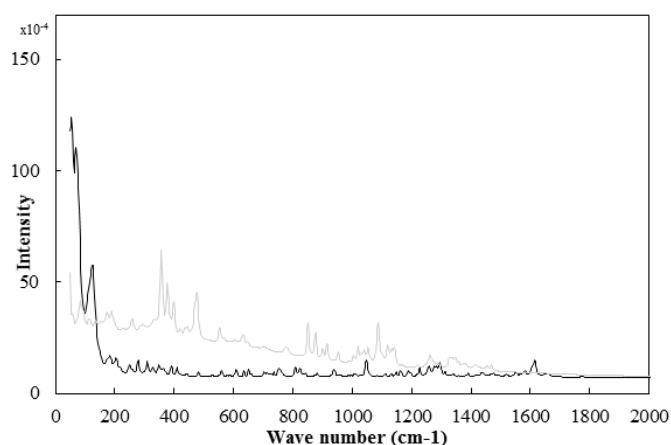


Figure 2-4. Transmission Raman Spectra of Azilsartan API (black solid line) and placebo tablet (gray solid line).

Figure 2-5 に、それぞれ圧縮圧力を変化させて打錠した AZS 錠と t-AZS 錠のラマンスペクトルを示した。官能基などの化学構造の情報が得られる波数 650 cm^{-1} ～ 2000 cm^{-1} の指紋領域では、いずれの錠剤も打錠圧力の増加とともにピーク強度が強くなっていた。この結果は、打錠圧力の増加とともに錠剤密度が増加したと考えられる。

一方、AZS の結晶性を示す波数 50 cm^{-1} ~ 200 cm^{-1} 付近では、いずれの錠剤も打錠圧力が増加するにつれてピーク強度が低下する傾向が認められた。これらの結果から、AZS 錠、t-AZS 錠ともに、錠剤中の原薬が打錠圧力の影響を受け、結晶性が低下し一部非晶質化していることがわかる。

さらに AZS 錠と t-AZS 錠の低波数領域でのスペクトルを比較すると、t-AZS 錠はいずれの圧縮圧力で製した錠剤も、AZS 錠よりもピーク強度が高かった。このことは、TAG を添加したことにより、圧縮圧力の影響による錠剤中の原薬の非晶質化の度合が大きく低減したものと考えられる。

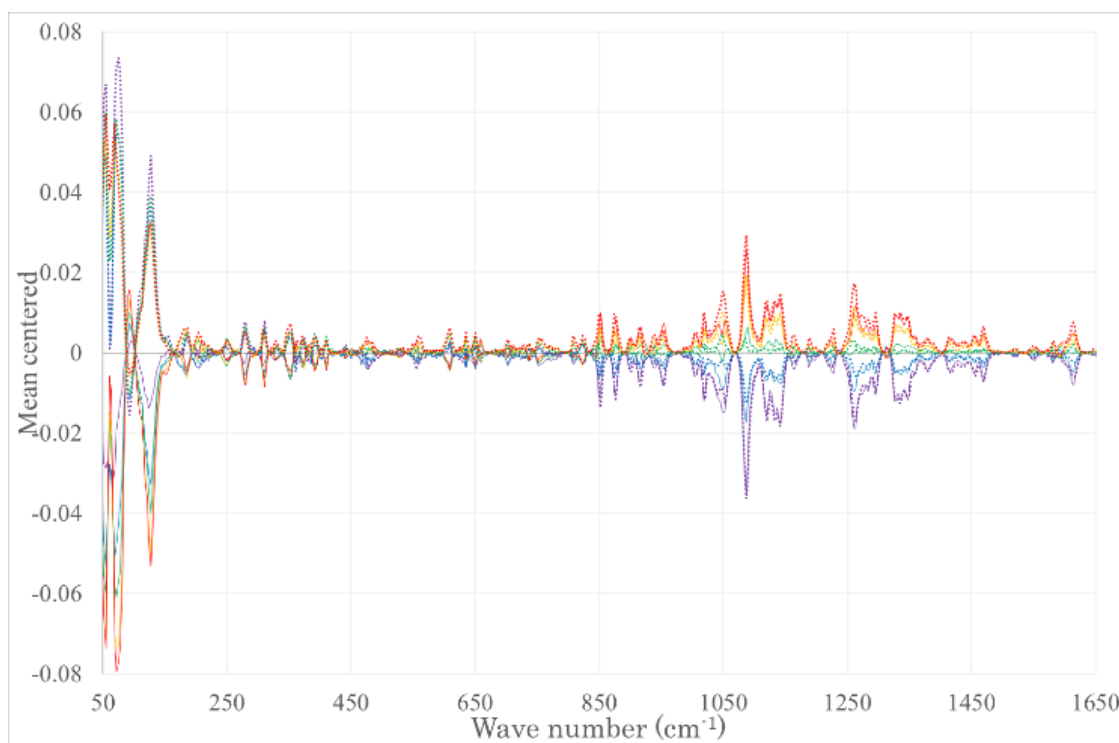


Figure 2-5. Preprocessed Raman spectra. Solid lines / dotted lines are Azilsartan tablets without / with triacetin. Compression pressures are 300kgf (purple), 500kgf (blue), 700kgf (green), 900kgf (orange) and 1100kgf (red).

2-3.4. TRS スペクトルと AZS 錠剤の保存安定性との相関

AZS 錠剤の保存安定性と錠剤中の AZS-API の結晶性との間に強い相関が認められたことから、TRS 測定でえられたラマンスペクトルによって、AZS 錠剤の保存安定性を予測できる可能性が見出された。そこで、TRS スペクトル (AZS 錠および t-AZS 錠、それぞれ打錠圧力を 5 水準、各 6 錠ずつ、計 60 スペクトル) を説明変数とし、室温保存 1 年間における総類縁物質の増加量を目的変数として、部分最小二乗回帰分析 (Partial Least Squares Regression ; PLSR) を行った。その結果、Figure 2-6 に示したように良好な二乗平均平方根誤差(Root Mean Square Error ; RMSE)および決定係数 R^2 値を示した。

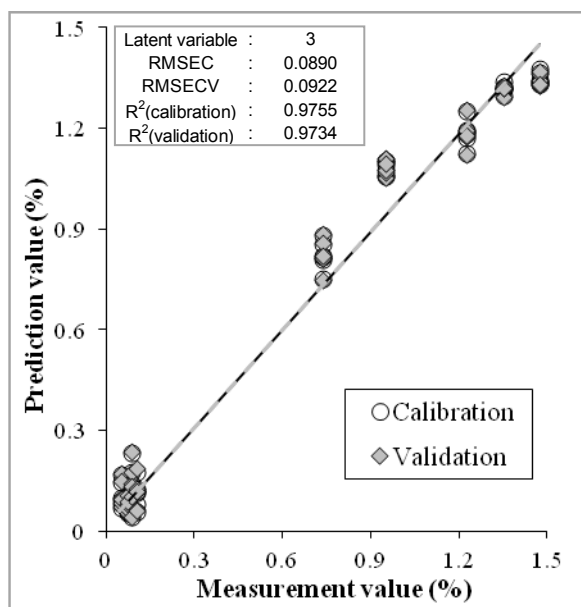


Figure 2-6. PLSR result of calibration curves for the total impurity increase.

また、Figure 2-7 に示すように、PLSR 結果にどの波数領域が強く寄与したかを示すローディングプロファイルにおいて、低波数領域の寄与が大きかった。以上の結果から、アジールサルタン錠剤の保存安定性を錠剤の TRS スペクトルを用いて予測できる可能性が示唆された。

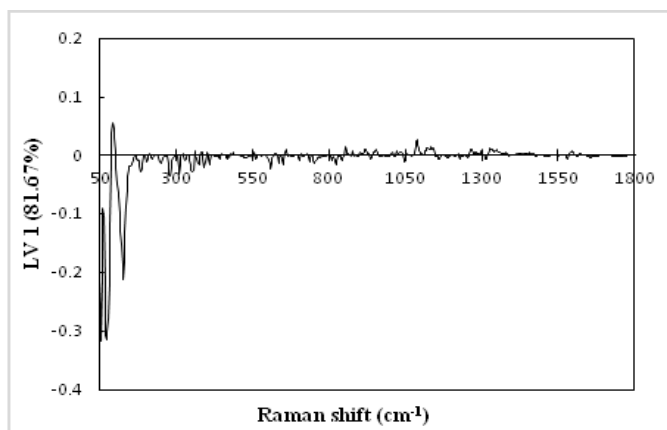


Figure 2-7. Loading profiles of the first latent variable for the PLSR model.

2-4. Conclusions

本研究では、アジルサルタン錠が打錠により保存安定性が低下する原因が打錠時の圧縮圧力に起因する製剤中の原薬の非晶質化であることを、TRS 測定により明確にすることに成功した。TRS 測定は、製剤中の原薬の結晶性の変化に対して非常に特異的なスペクトル変化を示すことから、結晶性の変化に起因する製剤の保存安定性予測に応用できる可能性が示唆された。この結果は、製剤の重要品質特性の一つである保存安定性がインラインで評価できる可能性を示しており、プロセスコントロール手法としても画期的である。

3. 総括

本研究では、一般的な粉末 X 線回折分析では評価が困難であった、有効成分が低含量の製剤中の結晶多形を分光分析法により正確に評価する手法の開発及び応用を行った。

第 1 章では、コハク酸ソリフェナシンをモデル薬物として検討を行い、市販製剤の薬物濃度と同じ 3%の主薬含量における検量モデルの構築を行った。その結果、透過ラマン分光測定において、低波数領域のスペクトル変化に着目することで従来の手法で困難であった低含量製剤における原薬中の非晶質体含量の検量モデルの構築に成功し、さらに妥当性を外部検証およびテラヘルツスペクトル測定で裏付けた。この結果は、透過ラマン測定で低波数領域のラマンシフトに着目することで、製剤中の原薬に含まれる結晶性を特異的に評価できたためと考えられ、今回モデル薬物としたコハク酸ソリフェナシンに限定されず、製剤中の原薬の結晶性を評価できる可能性を示した。

この結果を受けて、第 2 章ではアジルサルタンをモデル薬物として検討を行った。アジルサルタンは原薬単体の保存安定性は良好であるが、錠剤化すると圧縮圧力の増加に伴って、保存安定性が低下するという性質を有しており、これまでその原因は明らかにされていなかった。そこで、第 1 章で得られた知見をもとに、透過ラマン測定により、アジルサルタン錠が打錠時の圧縮圧力によって錠剤中の原薬がどのような物性変化を生じているか確認した。その結果、圧縮圧力とラマンスペクトルの低波数領域に強い相関が認められ、圧縮圧力の増大にともない、波数 100cm^{-1} 付近のピークが低下する傾向が認められたことから、打錠時の圧縮圧力により錠剤中のアジルサルタン原薬の結晶性が低下していることが明らかになった。また、保存安定性を改善したアジルサルタン錠についても、同様の傾向が認められたものの、安定化前の錠剤と比較して低波数領域のピーク強度が高かったことから、アジル

サルタン錠の保存安定性と錠剤中の原薬の結晶性に強い相関があることが確認された。さらに、透過ラマンスペクトルと保存時の分解生成物の増加量との相関を PLSR 分析で評価すると、極めて高い相関性が得られた。この結果は、TRS 測定により製剤の保存安定性を予測できる可能性を示しており、製剤の品質管理方法としても、大変期待できる結果であった。

本研究で得られた知見は、これからの医薬品開発において、難溶性薬物の非晶質化による製剤化検討や、生産におけるインラインでのプロセス評価、さらに連続生産におけるリアルタイムリリース試験 (Real Time Release Test ; RTRT)などに応用が可能であり、製薬企業が目指すべき、『低コストで高品質な医薬品を安定供給』の達成に貢献できると期待している。

4 参考文献

- [1] Beebe, K.R., Blaser, W.W., Bredeweg, R.A., Chauvel, J.P., Harner, R.S., LaPack, M., Leugers, A., Martin, D.P., Wright, L.G., Yalvac, E.D., 1993. Process analytical chemistry. *Anal. Chem.* 65(12), 199R–216R.
- Blagden, N., de Matas, M., Gavan, P.T., York, P., 2007 Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59(7), 617–630.
- [2] Chen, J., Sarma, B., Evans, J.M.B., Myerson, A.S., 2011. Pharmaceutical Crystallization. *Cryst. Growth Des.* 11(4), 887–895.
- [3] Karashima, M., Kimoto, K., Kojima, T., Ikeda, Y., 2014. Rational polymorph screening based on slow cooling crystallization or poorly soluble mebendazole. *J. Cryst. Growth.* 390, 30–37.
- [4] Nagy, Z.K., Braatz, R.D., 2012. Advances and new directions in crystallization control. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 3, 55–75.
- [5] Patal, M.A., AbouGhaly, M.H.H., Chadwick, K., 2017. The discovery and investigation of a crystalline solid solution of an active pharmaceutical ingredient. *Int. J. Pharm.* 532(1), 166–176.
- [6] Variankaval, N., Cote, A.S., Doherty, M.F., 2008. From form to function: crystallization of active pharmaceutical ingredients. *AIChE Journal.* 54(7), 1682–1688.
- [7] Baghel, S., Cathcart, H., O'Reilly, N.J., 2016. Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs. *J. Pharm. Sci.* 105(9), 2527–2544.
- [8] Davis, M.T., Egan, D.P., Kuhs, M., Albadarin, A.B., Griffin, C.S., Collins, J.A., Walker, G.M., 2016. Amorphous solid dispersions of BCS class II drugs: a rational approach to solvent and polymer

selection. Chem. Eng. Res. Des. 110, 192–199.

[9] DeBoyace, K., Wildfong, P.L.D., 2018. The application of modeling and prediction to the formation and stability of amorphous solid dispersions. J. Pharm. Sci. 107(1), 57–74.

[10] Kanaujia, P., Poovizhi, P., Ng, W.K., Tan, R.B.H., 2015. Amorphous formulation for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs. Powder Technol. 285, 2–15.

[11] Van Den Mooter, G., 2012. The use of amorphous solid dispersions: a formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. Drug Discov. Today Technol. 9(2), e79–e85.

[12] Guo, Y., Shalae, E., Smith, S., 2013. Physical stability of pharmaceutical formulation: solid-state characterization of amorphous dispersions. Trend Anal. Chem. 49, 137–144.

[13] Kitamura, S., Miyamae, A., Koda, S., Morimoto, Y., 1989. Effect of grinding on the solid-state stability of cefixime trihydrate. Int. J. Pharm. 56(2), 125–134.

[14] Kitamura, S., Koda, S., Miyamae, A., Yasuda, T., Morimoto, Y., 1990. Dehydration effect on the stability of cefixime trihydrate. Int. J. Pharm. 59(3), 217–224.

[15] Ohtake, S., Shalae, E., 2013. Effect of water on the chemical stability of amorphous pharmaceuticals: I. Small molecules. J. Pharm. Sci. 102(4), 1139–1154.

[16] Pereira, J.M., Mejia-Ariza, R., Ilevbare, G.A., McGettigan, H.E., Sriranganathan, N., Taylor, L.S., Davis, R.M., Edgar, K.J., 2013. Interplay of degradation, dissolution and stabilization of clarithromycin and its amorphous solid dispersions. Mol. Pharm. 10(12), 4640–4653.

[17] Shamblin, S.L., Hancock, B.C., Pikal, M.J., 2006. Coupling between chemical reactivity and structural relaxation in pharmaceutical glasses. Pharm. Res. 23(10), 2254–2268.

[18] Axon, T., Brown, R., Hammoud, S., Maris, S., 1998. Focusing near infrared spectroscopy on the

business objectives of modern pharmaceutical production. *J. Near. Infrared. Spec.* 6, A13–A19.

[19] DeBeer, T., Burggraeve, A., Fonteyne, M., Saerens, L., Remon, J.P., Vervaet, C., 2011. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. *Int. J. Pharm.* 417(1-2), 32–47.

[20] Delwiche, S.R., Pitt, R.E., Norris, K.H., 1991. Examination of starch-water and cellulose-water interactions with near infrared (NIR) diffuse reflectance spectroscopy. *Starch.* 43(3), 415–422.

[21] Frake, P., Greenhalgh, D., Grierson, S.M., Hempenstall, J.M., Rudd, D.R., 1997. Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 151(1), 75–80.

[22] Health Care Financing Administration. 1996 statistics at a glance. Available at: <http://www.hcfa.gov/stats/stathili.htm>. Accessed December 2, 1996.

[23] Luukkonen, P., Rantanen, J., Mäkelä, K., Räsänen, E., Tenhunen, J., Yliruusi, J., 2001. Characterization of silicified microcrystalline cellulose and α -lactose monohydrate wet masses using near infrared spectroscopy. *Pharm. Dev. Technol.* 6(1), 1–9.

[24] Peinado, A., Hammond, J., Scott, A., 2011. Development, validation and transfer of a near infrared method to determine in-line the end point of a fluidized drying process for commercial production batches of an approved oral solid dose pharmaceutical product. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 54(1), 13–20.

[25] Rantanen, J., Lehtola, S., Rämetsä, P., Mannermaa, J.P., Yliruusi, J., 1998. On-line monitoring of moisture content in an instrumented fluidized bed granulator with a multichannel NIR moisture sensor. *Powder Technol.* 99(2), 163–170.

- [26] Rantanen, J., Antikainen, O., Mannermaa, J.P., Yliruusi, J., 2000. Use of the near-infrared reflectance method for measurement of moisture content during granulation. *Pharm. Dev. Technol.* 5(2), 209–217.
- [27] Rantanen, J., Jørgensen, A., Räsänen, E., Luukkonen, P., Airaksinen, S., Raiman, J., Hänninen, K., Antikainen, O., Yliruusi, J., 2001. Process analysis of fluidized bed granulation. *AAPS PharmSciTech.* 2(4), 13–20.
- [28] Räsänen, E., Rantanen, J., Jørgensen, A., Karjalainen, M., Paakkari, T., Yliruusi, J., 2001. Novel identification of pseudopolymorphic changes of theophylline during wet granulation using near infrared spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* 90(3), 389–396.
- [29] Workman Jr, J., 1993. A review of process near infrared spectroscopy: 1980–1994. *J. Near Infrared Spect.* 1(4), 221–245.
- [30] Yu, L.X., 2008. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding and control. *Pharm. Res.* 25(10), 781–791.
- [31] Otsuka, M., 2010. 分光光学と製剤評価. *薬剤学.* 70 (4), 235-240
- [32] Kelliichan, N., Nordon, A., Matousek, P., Littlejohn, D., McGeorge, G., 2014. Variation in the transmission near-infrared signal with depth in turbid media. *Appl. Spectrosc.* 68(3), 383–387.
- [33] Xiang, D., Königsberger, M., Wabuyele, B., Hornung, K., Cheney, J., 2009. Development of robust quantitative methods by near-infrared spectroscopy for rapid pharmaceutical determination of content uniformity in complex tablet matrix. *Analyst.* 134, 1405–1415.
- [34] Takeshima, R., Hattori, Y., Managaki, S., Otsuka, M., 2017. Analysis of the dehydration process of caffeine using backscattering and transmission Raman spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 530(1-2), 256–

262.

[35] Griffen, J., Owen, A., Matousek, P., 2015. Comprehensive quantification of tablets with multiple active pharmaceutical ingredients using transmission Raman spectroscopy- A proof of concept study. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 115, 277-282.

[36] Griffen, J.A., Owen, A.W., Matousek, V., 2018. Quantifying low levels (<0.5% w/w) of warfarin sodium salts in oral solid dose forms using Transmission Raman spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 155, 276-283.

[37] Netchacovitch, L., Dumont, E., Cailletaud, J., Thiry, J., De Bleye, C., Sacre, P.Y., Boiret, M., Evrard, B., Hubert, P., Ziemons, E., 2017. Development of an analytical method for crystalline content determination in amorphous solid dispersions produced by hot-melt extrusion using transmission Raman spectroscopy: a feasibility study. *Int. J. Pharm.* 530(1-2), 249–255.

[38] Strachan, C.J., Taday, P.F., Newnham, D.A., Gordon, K.C., Zeitler, J.A., Pepper, M., Rades, T., 2004. Using Terahertz Pulsed Spectroscopy to Quantify Pharmaceutical Polymorphism and Crystallinity. *J. Pharm. Sci.* 94, 4, 837-846.

[39] Sibik, J., Zeitler, J.A., 2015. Terahertz response of organic amorphous system: experimental concerns and perspectives. *Philosophical Magazine.* 96, 7-9, 842-853.

[40] Hu, Y., Erxleben, A., Ryder, A.G., McArdle, P., 2010. Quantitative analysis of sulfathiazole polymorphs in ternary mixtures by attenuated total reflectance infrared, near-infrared and Raman spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 53, 412-420.

[41] Bleye, C.D., Chavez, P.F., Mantanus, J., Marini, R., Hubert, P., Rozet, E., Ziemons, E., 2012. Critical review of near-infrared spectroscopic methods validations in pharmaceutical applications. *J.*

Pharm. Biomed. Anal. 69, 125-132.

[42] Smith, G., Hussain, A., Bukhari, N.I., Ermolina, I., 2015. Quantification of residual crystallinity in ball milled commercially sourced lactose monohydrate by thermo-analytical techniques and terahertz spectroscopy. Eur. J. Pharm. Biopharm. 92, 180–191.

[43] Lin-Vien, D., Cothup, N.B., Fateway, W.G., Grasselli, J.G., 1991. The Handbook of infrared and Raman characteristic frequencies of organic molecules. Academic Press Inc., San Diego.

[44] Smith, E., Dent, G., 2005. Modern Raman spectroscopy. John Wiley & Sons Ltd., Chichester.

[45] Socrates, G., 2001. Infrared and Raman characteristic group frequencies table and charts. John Wiley & Sons Ltd., Chichester.

[46] Li, Y., Igne, B., Drennen, J.K., Anderson, C.A., 2015. Method development and validation for pharmaceutical tablets analysis using transmission Raman spectroscopy. Int. J. Pharm. 498, 318-325.

Rantanen, J., Kansakoski, M., Suhonen, J., Tenhunen, J., Lehtonen, S., Rajalahti, T., Mannermaa, J.P., Yliruusi, J., 2000. Next generation fluidized bed granulator automation. AAPS PharmSciTech. 1(2), 26–36.

[47] Karande, A.D., Heng, P.W.C., Liew, C.V., 2010. In-lin quantification of micronized drug and excipients in tablets by near infrared (NIR) spectroscopy: Real time monitoring of tableting process. Int. J. Pharm. 396, 63-74.

[48] Sasaki, T., Sakamoto, T., Otsuka, M., 2018. Sharp Absorption Peaks in THz Spectra Valuable for Crystal Quality Evaluation of Middle Molecular Weight Pharmaceuticals. J. Infrared Milli Terahz. Waves. 39, 828–839.

[49] Sasaki, T., Sakamoto, T., Otsuka, M., 2018. Detection of impurities in organic crystal by high-

accuracy terahertz absorption spectroscopy. *Anal. Chem.* 90(3), 1677–1682

[50] Griffen, J.A., Owen, A.W., Burley, J., Taresco, V., Matousek, P., 2016. Rapid quantification of low-level polymorph content in a solid dose form using transmission Raman spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 128, 35–45.

[51] Otsuka, M., Kaneniwa, N., 1990. Effect of grinding on the crystallinity and chemical stability in the solid state of cephalothin sodium. *Int. J. Pharm.* 62, 65-73

[52] Dhiraj, K., Jasmeen, K., Vaneet, P.K., Balraj, S., Yogita, B., Gulshan, B., 2016. Forced degradation, LC–UV, MS and LC–MS–TOF studies on azilsartan: Identification of a known and three new degradation impurities. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 120, 202-211

謝辞

本研究の遂行にあたって、多大なるご指導ご鞭撻、叱咤激励を賜りました、武蔵野大学 薬科学研究科 教授 大塚 誠 先生に心より深謝申し上げます。先生には本研究の指導教官をお引き受けいただいたうえに、あらゆる相談に親身になってご助言・励ましをいただきました。あらためて感謝申し上げます。

また、武蔵野大学 薬科学研究科 製剤学研究室の 服部 祐介 講師に心より感謝申し上げます。先生には、各測定のコウハウについてこと細かくご指導いただき、さまざまな相談にも快く応じていただきました。誠にありがとうございました。

学位論文を取りまとめるにあたり、主査をお引き受けいただきました武蔵野大学 薬学部 教授 川原 正博 先生、ならびに副査をお引き受けいただきました武蔵野大学 薬学部 教授 穴田 仁洋 先生に謹んで御礼申し上げます。先生方には、大変丁寧にご指導を賜りました。あらためて感謝申し上げます。

テラヘルツスペクトル測定において、ご指導いただきました静岡大学 電子工学研究所 特任教授 佐々木 哲朗 先生に心より感謝申し上げます。先生が開発された最先端のテラヘルツスペクトル分光装置により大変貴重な測定データを得ることができました。誠にありがとうございました。

また、透過ラマン分光測定において、多大なご協力をいただきましたジャパンマシナリー株式会社 様に厚く御礼申し上げます。

学位取得にあたり、ご理解のうえ多大なるご支援・ご配慮をいただきました、大原薬品工業株式会社 大原 誠司 社長をはじめ、社員の皆様に心より感謝申し上げます。

研究所の中田 嘉孝 様には、社会人課程への進学に際し、多大なるご尽力をいただきましたこと、心より感謝申し上げます。

顧問の杉森 健一 様には、大変多くのご助言、叱咤激励をいただきました。謹んで感謝申し上げます。

入社以来、製剤設計業務を遂行するにあたり長年の経験に培ったノウハウを伝授いただきました、元 大原薬品工業株式会社 顧問 坂本 浩 様、並びに研究所の谷口 俊哉 様に御礼申し上げます。

また、機器分析において多大なご協力をいただきました 寺井 沙耶 様をはじめ、研究所の皆様にあらためて感謝申し上げます。

本学位論文は以下の学術論文の内容に基づいて書かれたものである。

【2019.5.6 accepted】

Quantitation of trace amorphous solifenacin succinate in pharmaceutical formulation by transmission Raman spectroscopy

Hirohito Terada, Yusuke Hattori, Tetsuo Sasaki, Makoto Otsuka

International Journal of Pharmaceutics, 565(2019), 325~332

【manuscript in preparation】

Prediction of degradation product increase due to compression pressure of azilsartan tablets

Hirohito Terada, Yusuke Hattori, Makoto Otsuka

学会発表

日本薬剤学会第 33 回年会(2018)

『透過ラマン分光法による製剤中の微量有効成分に含まれる非晶質の定量』

○ 寺田 浩人, 服部 祐介, 佐々木 哲朗, 大塚 誠

日本薬剤学会第 35 回年会(2020)

『打錠圧に起因するアジルサルタン錠剤の分解生成物増加の抑制』

○ 寺田 浩人, 南田 剛, 服部 祐介, 大塚 誠